

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—108707

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 9/70
// C 09 J 7/02

識別記号

庁内整理番号
7057—4 C
7133—4 J

⑭ 公開 昭和56年(1981) 8 月28日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 医薬部材の製法

⑯ 特 願 昭55—11092

⑰ 出 願 昭55(1980) 1 月31日

⑱ 発 明 者 大塚三郎

茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号日

東電気工業株式会社内

⑲ 発 明 者 伊藤祐輔

茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号日

東電気工業株式会社内

⑳ 出 願 人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号

1

明 細 書

1. 発明の名称

医薬部材の製法

2. 特許請求の範囲

(メタ)アクリル酸エステル又はビニルアルキルエーテル単独、若しくはこれらと共重合可能な(メタ)アクリル酸エステル、ビニルエステルの群から選ばれた少なくとも一種及び/又は官能性を有するビニル単量体からなる重合性単量体を重合開始剤を用いて塊状重合して約5～90%の重合率と10～1000 ポイズ(30℃)の粘度を有する粘着用重合性配合物を作る第一工程と、該配合物に薬剤及び必要に応じての薬効助剤を添加して薬物含有配合物を作る第二工程と、該薬物含有配合物を担持体上に被覆して低温下で前記配合物が感圧粘着性を有する範囲で電離性放射線を照射して後重合と同時に架橋せしめ、且つ放射線殺菌を施す第三工程とからなることを特徴とする医薬部材の製法。

2

3. 発明の詳細な説明

本発明は電離性放射線の照射により、製造工程における薬物の損失を無くし、また後重合して配合物の高分子化を計り、以て身体外皮或いは粘膜面への不必要な移行成分を無くすと共に薬物の持続性を高める新規な医薬部材の製法に関するものである。

医薬部材の製法として、天然ゴム、合成ゴムなどを主体とする薬物保持母体に、サリチル酸メチル、カンファール、メントールの如き薬物を溶液混合し、これを支持体上に塗布乾燥する方法、アクリル酸-アクリル酸エステル共重合物又はポリビニルエステルなどの溶液やエマルジョンに、薬物を溶液、エマルジョン又はサスペンションにして添加し、必要に応じて架橋剤を添加してこれを支持体上に塗布乾燥する方法、予め常温で感圧粘着性を有する物質を形成した支持体の物質面に、溶液又はサスペンション状にした薬物を塗布、吹き付け或いは浸漬して後乾燥する方法などが汎用されている。

しかしてこれらの方法では、例えば加熱による薬物の飛散、配合剤の影響による製造時及び経時における薬物の分解による減少などの問題、またエマルジョン系においては医薬部材として用いるための乳化剤の制限や重合安定性、経日安定性及び薬物の均一分散性などの問題、そして溶液系においては作業者に対する製造時の有害性、火災の危険性、大気汚染などの問題あり、共通して乾燥のために多容量の熱源を要するという問題がある。

一方医薬部材の製造時電離性放射線を用いる方法も提案（特開昭49-55734号公報）されているが、モノマー単独又はモノマー同志を混合した重合性単量体を支持体上に塗布して照射するものにおいては塗布工程が煩雑となる上に流動性が大きすぎて均一な厚みが得られにくいという問題がある。

本発明は上記の種々の問題点を一挙に解決した新規な医薬部材の製法に関するもので、（メタ）アクリル酸エステル又はビニルアルキルエーテル単独、若しくはこれらと共重合可能な（メタ）ア

クリル酸エステル、ビニルエステルの群から選ばれた少なくとも一種及び／又は官能性を有するビニル単量体からなる重合性単量体を重合開始剤を用いて塊状重合して約5~90%の重合率と10~1000ポイズ（30℃）の粘度を有する粘着用重合性配合物を作る第一工程を包含し、該第一工程は前記重合性単量体組成物を重合開始剤を用いて塊状重合し、担持体上に塗布、吹き付け或いは浸漬するのに至便な重合率と粘度に調整するものである。

続く第二工程は、前記の如く調整された、即ち残存モノマーを有するか或いはオリゴマーとポリマーが共存する前記重合性配合物に、所定量の薬物と必要に応じての薬効助剤とを添加溶解することによって薬物の分解による減少を無くしている。

このように少なくとも薬物が配合された薬物含有配合物は、プラスチックフィルム又はシート、紙、織布、編布、不織布、箔、離型性ライナーなどの担持体上に被覆され、次いで低温下で前記配合物が感圧粘着性を有する範囲で電離性放射線を

5

照射することによって、配合物中の薬物を飛散させることなく後重合と同時に架橋せしめて配合物の高分子化を計り、以て移行成分を無くし、また薬物を高分子相にて封入し、以て薬物の持続性を高め、また医薬部材を放射線殺菌する第三工程が施され、医薬部材が製造される。

本発明の製法は、前記の如く特定された各工程を経ることによって、医薬材料として好適な医薬部材を提供するものである。

本発明の製造方法の特徴又はその結果として得られる医薬部材の特徴は、重合性単量体組成を重合開始剤を用いて、塊状重合し、反応を任意の目的に合わせて、急冷又は重合禁止剤などの手段を用いて、反応を途中で停止することによって、製造時の塗布、浸漬、スプレーするに都合のよい粘度に調整し、残存モノマー、オリゴマー、そしてポリマー共存中の低温下で、薬剤を所定量溶解分解し、薬剤の分解、減少などをなさしめることなしに放射線照射し、高分子量、高密度架橋が達成出来る。また反応試薬を使用せず、低温で後重合

6

反応させるために蒸気圧の高い液状薬剤なども有効的に含有させることが出来る。

さらに、従来の重合方法では、薬剤の種類によっては反応する官能性モノマーを薬量性向上のために、またグラフト化のためにモノマーを添加しなければならなかったが、放射線による高分子量、高密度架橋の達成から、かかる添加は必要とせず、単一重合体でも目的が果せ、人体に対するアレルギー性などの点でも良好となる。さらに、低温で高分子量、高密度架橋などが達成出来ることは、人体に対して不必要な成分移行が少なく、また高温に不安定な薬剤の分解物の薬理作用などの心配も少なく、有効成分の人体移行が従来に比して持続性が向上するという特徴を有する。さらに、従来方法では、フィルム、織物、不織布などの支持体との接着性や異種間ポリマー間の層間破壊などの実用上問題もあったが、本発明の製造法によれば、上記支持体などの異種間ポリマーでも接着性が著しく向上することにより、異種間ポリマーを多層にすることも出来る。

そして、従来の方法に比して、前重合、後重合と一連に行なうため、ポリマー、モノマーの溶解性、相溶性の制限が少なく、薬剤とポリマー、モノマーの組合せの使用範囲が著しく広がり、さらに製造と同時に放射線により、医薬部材として滅菌も施すことが出来、工程の単純化が計れるという特徴を有する。

本発明を実施するのに用いられる(a)(メタ)アクリル酸エステル、(b)ビニルアルキルエーテル、(c)ビニルエステル及び(d)官能基を持つビニル単量体としては次のものが包含される。

(a)(メタ)アクリル酸エステル

エステルの種類としては、ブチル、イソブチル、ターシャリブチル、プロピル、イソプロピル、アミル、イソアミル、オクチル、イソオクチル、2-エチルヘキシル、ステアシル、テトラフルフリール、2-メトキエチル、2-エトキシエチル、2-ブトキシエチル、エトキシエチレングリコール、エトキシジエチレングリコール、メトキシエチレングリコール、メトキシジエチレングリコール、2

-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシブチルなど、

(b)ビニルアルキルエーテル

例えばローブチルビニルエーテル、イソブチルビニルエーテル、ターブチルビニルエーテル、イソアミルビニルエーテル、ローヘキシルビニルエーテル、2-エチルヘキシルビニルエーテルなど、

(c)ビニルエステル

例えば酢酸ビニル、プロピオン酸ビニルなど、

(d)官能性を有するビニル単量体

(メタ)アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、(メタ)アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ビニルピロリドン、アクリロニトリル、(メタ)アクリル酸2-ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸2-ヒドロキシプロピル、(メタ)アクリル酸2-ヒドロキシブチル、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチル、(メタ)アクリル酸ジエチルアミノエチル、(メタ)アクリル酸ターブチルアミノエチルなど、

本発明において電離性放射線を照射すること

より薬物を含有する感圧粘着剤を組成する配合物は、上記(メタ)アクリル酸エステル又はビニルアルキルエーテル単独で、若しくはこれらと共重合可能な(メタ)アクリル酸エステル、ビニルエステルの群から選ばれた少なくとも一種及び/又は官能性を有するビニル単量体からなる重合性単量体を重合開始剤を用いて塊状重合し、担持体上に被覆する際の性状を約5~90%の重合率と10~1000ポイズ(30℃)の粘度に調整され、形成作業が容易な粘着用重合性配合物とされる。

該重合性配合物は、前記のモノマー単独或いは2種以上の前記モノマーからなる重合性単量体に、アゾ系、過酸化系、有機レドックス系などの重合開始剤を、重合性単量体100重量部に対して0.001~1重量部、好ましくは0.01~0.5重量部添加し、約40~100℃の温度下で0.5~24時間攪拌して非溶媒系で重合し、必要に応じて冷却するか或いは重合禁止剤を添加するなどして、重合率が約5~90%、粘度が10~1000ポイズ(30℃)好ましくは20~350ポイズ(30℃)となるよう

に調整されている。

本発明に用いられる重合開始剤としては、上記のものが使用され得るが、とりわけアゾビスイソブチロニトリル、ジアゾメタン、ジフェニルジアゾメタンの如きアゾ系重合開始剤の使用は医薬部材の製造時から有効期間終了時までの間における薬物の分解による減少を他の重合開始剤に比して少なくすることができるので好ましいものである。

このように構成された粘着用重合性配合物には、目的とする薬理活性を有する薬物が低温下(約50~80℃)で添加され薬物含有配合物が作られる。薬物の添加量は薬物の効能、活性度合などによって異なるが、概して前記配合物100重量部に対して約0.001~10重量部の範囲で添加することができる。

このような薬物含有配合物には、必要に応じて身体外皮を軟化及び/又は膨潤させて薬物の皮膚への吸収を促進する機能及び/又は医薬部材からの薬物の放出を助長する機能とを有する薬効助剤、その他薬物安定化剤、顔料、増量剤などの配合剤

を適量添加することができる。さらにまた同種又は異種の該配合物と相溶性を有するモノマーを軟化成分或いは粘度調整成分などとして添加してもよい。

前記薬物を例示するとハイドロコチゾン、プレドニゾン、ベータメタゾン、フルオシノロンアセトニドの如きコルチコステロイド類、インドメタシン、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、シクロフェナックの如き鎮痛消炎剤、フェノバルビタール、アモバルビタールの如き催眠鎮静剤、ジアゼパム、フルフェナジンの如き精神安定剤、その他抗高血圧剤、抗生物質、ビタミン類、抗菌性物質などが挙げられる。

また薬効助剤として用いられるものは放射線遮断効果を全く持たないか或いは持っていたりも比較的遮断効果が弱いものであつて、例えばグリセリン、エチレングリコール、プロプレングリコール、ポリエチレングリコール、ブタンジオール、オクタノール、ヘキサノール、シクロヘキサノール、ベンジルアルコールの如きアルコール類、ジエチ

バランスの取れた移行成分のない薬物含有膏体であつて、含有されている薬物に対して持続性を発揮するようにするには、重合性配合物を構成する各重合性単量体の種類及び薬物、並びに担持体上の被覆厚さなどにより電離性放射線の線量を適量に調整することが必要である。

上記目的を達成するためには線量を1~100 Mrad の範囲で照射できるが、好ましくは2~30 の範囲で照射するのがよいものである。

電離性放射線の線源としては、電子加速装置から発生する高エネルギー電子線が、大線量が容易に得られ処理速度を大幅に向上できる点で望ましいものであるが、 γ 線、 x 線、 β 線の使用も可能である。

本発明は特定の重合性単量体を重合開始剤を用いて塊状重合して特定の性状とした塗布作業性の良好な重合性配合物に薬物を添加した薬物含有配合物を担持体上に形成させ、電離性放射線を照射することにより、薬物の損失がないと共に移行成分の少ない、しかも薬物の持続性の良好な完全殺

菌セバケート、エチルラウレート、セチルラクテート、エチレングリコールステアレート、プロプレングリコールステアレート、ジイソプロピルアジベート、サリチル酸、尿素、アラントイン、ジメチルスルオキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミドの如き薬物放出促進剤、その他オリーブ油、流動パラフィン、ソルビトール系界面活性剤などが挙げられる。

薬物含有配合物は、プラスチックフィルム又はシート、紙、織布、編布、不織布、箔、離型性ライナーの如き担持体上に、均一に塗布、吹き付け（スプレー）或いは浸漬される。そして該配合物のベース材料である重合性単量体を重合開始剤を用いて塊状重合して特定の重合率と粘度に調整された粘着用重合性配合物が、硬化することなく半固形状で感圧粘着性を有する範囲で低温下（約30~100℃）で電離性放射線を照射し、後重合と同時に架橋を生成せしめ、且つ完全殺菌された医薬部材を得るものである。

このように担持体上に感圧粘着力と薬力との

菌された医薬部材を製造するものであるから、従来の如く配合剤による薬物の分解、乳化剤の影響による医薬部材の不安定さなどを除去できると共に有機溶剤の使用による種々の問題を起生させることなく、良好な感圧粘着力と薬力とを有する薬物含有膏体を形成させることができる。

また担持体としてポリエチレン、ポリプロピレンの如き低接着性の樹脂を素材とするフィルム、シート、合成紙、布などを用いても、電離性放射線の照射により配合物が重合する際に同時にグラフト化し、投離力が生じて、担持体と膏体との間に強固な接着状態が得られるものである。かかる現象を利用して担持体上に薬物を含有しない重合性単量体又は共重合物層を形成し、この上に薬物含有配合物を形成してから電離性放射線を照射しても、各層間で界面剥離が生ずることのない多層構造の医薬部材を得ることもできるものである。

以下本発明を実施例により説明する。文中部とあるのは重量部を示す。

実施例 1

アクリル酸 2-エチルヘキシル 100 部とアゾビスイソブチロニトリル 0.05 部を 3 ツロフラスコに仕込み、不活性ガスにて溶存酸素を置換後 80℃ に昇温して反応を開始し、5 時間後に水冷して、重合率 35%、粘度 65 ポイズ (at 30℃) の粘着剤用重合性配合物を得る。

次に上記配合物 100 部を 0℃ に冷却し、これにフルオシノロンアセトニドを 0.25 部添加して薬物含有配合物を得る。

これをポリエチレンフィルムに厚さが 40 μ と なるように塗布し、不活性ガス雰囲気下に上記配合物面が上側になるように配置して、7000 キューリーの Co-60 γ 線を -10℃ の雰囲気下で 20 Mrad 照射して医薬部材を得る。

実施例 2

2-エチルヘキシルビニルエーテル 20 部、アクリル酸ブチル 78 部、メタクリル酸 2 部及び過酸化ベンゾイル 0.05 部を仕込んで 80℃ で 2 時間重合し、重合率 44%、粘度 110 ポイズ (at 30℃)

の粘着剤用重合性配合物を得る。

次に上記配合物 100 部を 0℃ に冷却し、これにインドメタシン 3 部を添加して薬物含有配合物を得る。

これを軟質ポリ塩化ビニルフィルムに厚さが 40 μ となるように塗布し、不活性ガス雰囲気下に上記配合物面が上側になるように配置して、7000 キューリーの Co-60 γ 線を -10℃ の雰囲気下で 15 Mrad 照射して医薬部材を得る。

第 1 表は実施例 1 ~ 2 の試験結果を示すもので、初期及び経時後の薬物含有率を測定したものである。

薬物含有率は、一定面積の医薬部材の膏体層から薬物をメタノールで抽出し (40℃ で 3 回) 抽出液を低温で濃縮し、これをエタノール : ヘキサン (3 : 1) 混合液を溶出液として高速液体クロマトグラフィにて定量し、薬物設定量に対する割合を測定する。但し、サリチル酸グリコールは抽出液をガスクロマトグラフィにて定量する。

第 1 表

	身体外皮への移行成分の目録による有無	設定量に対する薬物含有率	
		初 期	70℃で10日間保存後
実施例 1	無	98%	101%
実施例 2	無	104%	100%

(2) 実施例 3 ~ 6

第 2 表に示す重合性単量体をアゾビスイソブチロニトリル 0.1 部を用いて塊状重合して粘着剤用重合性配合物を得る。

次に該配合物 100 部を 0℃ に冷却し、これに第 2 表中の薬物を所定量添加して薬物含有配合物を得る。

これをポリエチレンフィルムに厚さが 40 μ と なるように塗布し、不活性ガス雰囲気下に配合物面が上側になるように配置して、7000 キューリーの Co-60 γ 線を -10℃ の雰囲気下で 20 Mrad 照射して医薬部材を得る。

第 2 表

例	粘着剤用重合性配合物			薬物名及び部数	薬物の有無	設定量に対する薬物含有率		身体への移行成分の有無
	単量体名及び部数	重合率 %	粘度 ポイズ			初期 %	70℃で10日間保存後 %	
実施例 3	アクリル酸イソオクタル 63 酢酸ビニル 35 アクリル酸ヒドロキシプロピル 2	65	310 ポイズ	サリチル酸メチル 5	無	99	93	無
実施例 4	アクリル酸 2-エチルヘキシル 95 メタクリル酸ヒドロキシエチル 5	30	120 ポイズ	フレドニゾン 0.75	無	101	99	無
実施例 5	2-エチルヘキシルビニルエーテル 30 アクリル酸ブチル 70	34	95 ポイズ	サリチル酸グリコール 4	無	98	97	無
実施例 6	アクリル酸イソブチル 94 アクリル酸 6	65	210 ポイズ	フレドニゾン	無	100	99	無
比較例 1	アクリル酸 2-エチルヘキシル 100 酢酸エチル 20	75	酢酸エチル濃縮して 110 ポイズ	フルオシノロンアセトニド 0.25	有	100 45	95 21	有 無
比較例 2	2-エチルヘキシルビニルエーテル 28 アクリル酸ブチル 70 メタクリル酸 2 酢酸エチル 100	85	(同上) 400 ポイズ	インドメタシン 3	有	105 103	95 81	無 無
比較例 3	アクリル酸イソオクタル 63 酢酸ビニル 35 アクリル酸ヒドロキシプロピル 2 酢酸エチル 100	92	(同上) 520	サリチル酸メチル 5	無	81	65	有
比較例 4	アクリル酸 2-エチルヘキシル 95 メタクリル酸ヒドロキシエチル 5 酢酸エチル 100	98	(同上) 370 ポイズ	フレドニゾン 0.75	有	99 93	82 61	有 無

第2表中の比較例1～4は、各れも配合剤を常法(65℃で12時間)で酢酸エチル中で重合し、室温において各々の薬物を所定量添加してポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが40μとなるように塗布乾燥し、80℃で8分間乾燥して医薬部材を得たものである。なお第2表における比較例1の下段は過酸化ベンゾイルを0.2部使用し、150℃×5分乾燥したもので、2及び4の下段は、上記酢酸エチル中での重合物にヘキサメチレンジイソシアネートとトリメチロールプロパンとの付加物を0.5部架橋剤として添加したものである。

第3表は実施例3と比較例3とで各々得た医薬部材の無菌試験の結果であり、試験法は日本薬局方無菌試験法に準ずるものである。

第 3 表

サンプル		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
実施例3	細菌試験	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	真菌試験	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
比較例3	細菌試験	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
	真菌試験	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-

第3表中、+は菌の発育が認められたもの、-は菌の発育が認められなかったものである。

第4表は薬効の持続性の試験結果を示すものである。

第4表 白度試験

貼付時間 サンプル	3	6	9	12	24	36	48
実施例4	1	2	2	3	3	2	1
比較例4	1	2	3	2	1	1	1

Christie and Moore-Robinsonの方法に従い、試料10×10cmにカットし、前腕屈曲にはりつけ、貼付時間を3、6、9、12、24、36、48時間とし、判定はテープ除去後、2時間とした。

判定規準 0点：未処置部位と変化なし

1点：わずかに白っぽい程度

2点：コーナー2カ所が比較的明瞭に判別できる

3点：コーナーすべてが明瞭に判別できる

Cited Document 3

(1) However, these methods have problems of dispersion of the drug due to, for example, heating, and of decrease of the drug due to degradation influenced by the compounding agents during the production process and over the lapse of time. Emulsions have problems of limitation of emulsifiers used for drug agents, stability of polymerization, day-to-day stability and homogenous dispersion. Solutions also have problems of the hazardous effect on the personnel during the production process, the risk of fire and air pollution. In addition, they share the problem that a large quantity of heat source is necessary for drying.

A method for preparing a drug agent using ionizing radiation has also been proposed (Published Unexamined Japanese Patent Application: Publication No. S49-55734). However, this method has a problem that the application step becomes complicating and the fluidity is too high to give homogenous thickness when monomer alone or polymeric monomer, a mixture of monomers, is applied to the support before radiation.

The present invention relates to a novel drug component that has solved the various problems mentioned above at once. Specifically, the present invention comprises the first step of preparing a polymer formulation for adhesion that has the polymerization rate of about 5-90% and the viscosity of 100-1000 poise (at 30°C), by bulk polymerization of (meth)acrylic acid ester or vinylalkylether alone, or at least one substance selected from the group consisting of (meth)acrylic acid ester and vinyl ester which are copolymerizable with (meth)acrylic acid ester or vinylalkylether, and/or a polymeric monomer consisting of functional vinyl monomers using a polymerization initiator. The first step is provided for optimizing the polymerization rate and viscosity for application, spraying or dipping to the support, by bulk polymerization of the above polymeric monomer composition using the polymerization initiator.

In the subsequent second step of the present invention, a decrease of the drug due to degradation is eliminated by adding and dissolving a predetermined amount of drug and, if necessary, an auxiliary agent for the drug efficacy in the polymer compound optimized as described above which contains residual monomers or mixture of oligomers and polymers.

In the third step, the drug-containing formulation thus obtained is at least coated onto a support, such as plastic film or sheet, paper, woven fabric, knitted fabric, foil and liner, and subsequently is exposed to ionizing radiation at low temperature at a level that the formulation may have the pressure sensitive adhesion. By this treatment, crosslinking

concomitantly with postpolymerization of the formulation is conducted without dispersion of the drug contained in the formulation and thereby eliminating the transient components, the drug is enclosed into the polymer phase and thereby improving the durability of the drug's efficacy, and the drug component is sterilized by irradiation. Thus, the present invention provides production of the drug component.

(2)

Examples 3-6

The polymeric monomers indicated in Table 2 were bulk-polymerized using 0.1 part of azo-bis-iso-butyronitrile to obtain an adhesive polymer compound.

Then, 100 parts of the compound was cooled to 0°C, and a given amount of the drug indicated in Table 2 was added to the compound to obtain a drug-containing compound.

The drug-containing compound was applied to polyethylene film so that the film is 40 micron in thickness, and the film was placed applied side up in the atmosphere of inert gases and irradiated with 7000 curie Co-60 gamma source at the dose of 20 Mrad in the atmosphere of -10°C. Thus, the drug components were obtained.

(3)

Example	Adhesive Polymer Compound			Drug and No. of Part	Cross-linking Agent	Drug Content to the Setting Volume		Component Transferred into the Body
	Monomers and No. of Part	Polymerization Rate	Viscosity			Initial Phase (%)	After 10 Day Storage at 70°C (%)	
Example 3	Isooctyl acrylate 63 Vinyl acetate 35 Hydroxypropyl 2	65%	300 poise	Methyl salicylate	None	99	93	None